AUG 1 1 2003 AUG

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of

Gerald Juergen Roth et al) Art Unit

:To be determined

Serial No.

10/625,101

:To be determined

Confirmation No.

To be determined

Filing Date

July 22, 2003

Title

INDOLINE DERIVATIVES SUBSTITUTED IN

Examiner

THE 6 POSITION, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

Docket No.

1/1504

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, VA. 22313-1450

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicants hereby claim for the above captioned application priority of the following foreign application(s):

Foreign Priority Number: 103 28 533.4, dated, June 24, 2003.

A certified copy of the above foreign application(s) is(are) enclosed.

Respectfully submitted,

Susan K. Pocchiari

Attorney for Applicant(s)

Reg. No. 45,016

Patent Department Boehringer Ingelheim Corp. 900 Ridgebury Road P.O. Box 368

Ridgefield, CT 06877 Tel.: (203) 798-5648 I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, VA. 22313-1450

on August 8, 2003

By: Susan K. Pocchiari

Reg. No. 45,016

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 28 533.4

Anmeldetag:

24. Juni 2003

Anmelder/Inhaber:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,

Ingelheim am Rhein/DE

Bezeichnung:

In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, ihre

Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. Juli 2003

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Sice

In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der allgemeinen Formel

$$R^3$$
 R^4
 R^5
 R^2
 R^1
 (I)

10

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,

15 deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.



Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, 20 PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die diese pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ausserdem die physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, die zusätzlich gegebenenfalls einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches insbesondere zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

10

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verfahren zur Herstellung dieses Arzneimittels, welche insbesondere dadurch gekennzeichnet sind, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet werden.

I. In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoffatom,

20

R¹ ein Wasserstoffatom,



R² ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

25

R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

30

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₄-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-N-(C₁₋₁ 3-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃ 3-alkyl-, (C3-6-Alkyl-carbonyl)-amino-C1-3-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Furan-2yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃alkyl-, (2-(C₁₋₄-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, (Pyridin-2-ylcarbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe,

20 durch eine

durch eine Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-gruppe,

25

5

10

15

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁴ eine Phenylgruppe oder eine

30

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, N- $[\omega$ -Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl]-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, N-Methyl- $(C_{3-4}$ -alkyl)-amino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-N-benzylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)-amino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)- C_{1-4} -alkylamino-, 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-,

Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-ylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-gruppe,

5

durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-(C₁₋₃-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)amino]-ethoxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C₁₋₃alkyl)-amino]-(C2-3-alkyl)}-N-(C1-3-alkyl)-aminocarbonyl-, 1-(C1-3-Alkyl)imidazol-2-yl-, (C₁₋₃-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel

in der

15

R⁷ eine C₁₋₂-Alkyl-, C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonyl-gruppe und

 R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, ω -[Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-, ω -[Mono-(C₁₋₂-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C1-2-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yloder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C₁₋₃-Alkyl)carbonyl-, (C₄₋₆-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C₁₋₃-alkyl)gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

25

wobei alle im Rest R⁴ enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat,

30

R⁵ ein Wasserstoffatom und

5 R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

10

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-gruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer invivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer invivo in eine Imino- oder Amino-gruppe überführbaren Gruppe,

15

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20

30

- II. Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen X, R¹, R⁵ und R⁶ wie unter I. definiert sind und:
- 25 II.i. R² und R⁴ wie unter I. definiert sind und

R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe ist, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

5

10

15

20

25

30

durch eine Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₄-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-N-(C₁. 3-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃ 3-alkyl-, (C3-6-Alkyl-carbonyl)-amino-C1-3-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Furan-2yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃alkyl-, (2-(C₁₋₄-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, (Pyridin-2-ylcarbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-gruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können;

II.ii. R² und R⁴ wie unter I. definiert sind und

R³ eine

durch eine C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

durch eine Carboxy- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, Carboxy- $C_{1\cdot4}$ -alkoxy-, $C_{1\cdot4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, $C_{1\cdot4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1\cdot3}$ -alkoxy-, Aminocarbonyl- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, ($C_{1\cdot2}$ -Alkylamino)-carbonyl- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, Di-($C_{1\cdot2}$ -alkyl)-amino-carbonyl- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, ($C_{1\cdot2}$ -Alkyl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, ($C_{1\cdot4}$ -Alkoxy-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, ($C_{3\cdot6}$ -Cycloalkyl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Phenyl- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino- $C_{1\cdot3}$ -alkyl-gruppe,

durch eine Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-gruppe,

20

30

5

10

15

substituierte Phenylgruppe bedeutet;

II.iii. R² und R⁴ wie unter I. definiert sind und

25 R³ eine durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- gruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet;

II.iv R³ und R⁴ wie unter I. definiert sind und

R² ein Fluor- oder Chlor-atom ist;

II.v. R² und R³ wie unter I. definiert sind und

R⁴ eine Phenylgruppe oder eine

5

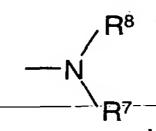
durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, N- $[\omega$ -Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl]-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-N-benzylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)-amino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)- C_{1-4} -alkylamino-, 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl-gruppe,

10

durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-(C_{1-3} -alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, { ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]-(C_{2-3} -alkyl)}-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C_{1-3} -Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

15

durch eine Gruppe der Formel



in der

20

 R^7 eine C_{1-2} -Alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonyl-gruppe und

 R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, ω -[Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-, ω -[Mono-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-gruppe, oder

25

eine endständig durch eine Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl-oder 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte $(C_{1-3}$ -Alkyl)-carbonyl-, $(C_{4-6}$ -Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl- $(C_{1-3}$ -alkyl)-gruppe bedeuten,

30

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

5

wobei alle im Rest R⁴ enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat.

10

III. Besonders zu erwähnende Untergruppen von besonders bevorzugten Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen in denen:

15

III.i. X, R¹, R², R⁵ und R⁶ wie unter I. definiert sind, R³ wie unter II.i. definiert ist, und R⁴ wie unter II.v. definiert ist;

III.ii.

X, R¹, R², R⁵ und R⁶ wie unter I. definiert sind, R³ wie unter II.ii. definiert ist, und R⁴ wie unter II.v. definiert ist;

-20-

_____III_iii. $- - - X_r R^{1}_{r}$, R^{2}_{r} , R^{5}_{r} und R^{6}_{r} wie-unter-I. definiert sind, R^{3}_{r} wie-unter-II.iii. definiert ist;

III.iv. X, R¹, R⁵ und R⁶ wie unter I. definiert sind, R² wie unter II.iv. definiert ist, R³ wie unter II.i, II.ii. oder II.iii. definiert ist, und R⁴ wie unter II.v. definiert ist;

25

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I 30 sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R1 ein Wasserstoffatom,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

- R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position
- 10 durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,
- durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,
- durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-2} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-2} -Alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-gruppe,

substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20

R⁴ eine Phenylgruppe, die

durch eine endständig durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-gruppe, oder

25

durch eine Gruppe der Formel

in der

30

 R^7 eine C_{1-2} -Alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonyl-gruppe und

 R^8 eine C_{1-3} -Alkyl- oder ω -[Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert ist,

10

5

R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

- wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 25 Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:
 - (a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (b) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (c) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (g) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (h) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (j) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-20 6-fluor-2-indolinon
 - (k) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (I) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (m) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (n) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (o) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

30

- (p) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (q) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines
- 45 Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine

Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in vivo in eine Imino- oder Aminogruppe überführbaren Gruppe,

sowie deren Salze.

5

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

10 a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

.

$$R^6$$
 R^2
 R^3
 R^1
 (V)

in der

-15—die Reste Z^1 und R^3 gegebenenfalls-die Positionen-tauschen-können, — X, R^2 , R^3 und R^6 wie eingangs erwähnt definiert sind,

R¹ die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R¹ auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

und Z¹ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

25

in der

20

R⁴ und R⁵ wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

- Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxy-carbonylgruppe und
- als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.
- Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder
 deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin,
 N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen
 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z¹ in einer Verbindung der allgemeinen Formel V ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

- Bedeutet Z¹ in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Hydroxy-, Alkoxyoder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen
 zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.
- Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid,

Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

- oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie

 Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie
 Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.
- Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.
- b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R³ eine durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

$$R^{6}$$
 R^{1}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{5}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}

in der

R², R⁴, R⁵, R⁶ und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

R¹¹ die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R¹¹ auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z³ eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxy-gruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel

$$R^{3^{i}}$$
 (X)

30

5

in der

 R^{3} eine Amino-, (C_{1-3} -Alkylamino)-, Di-(C_{1-3} -alkylamino)- oder C_{1-4} -Alkoxy-gruppe und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

Die Umsetzung erfofgt zweckmäßigerweise unter Palladium-Katalyse, beispielsweise mit Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-acetat, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Palladium/Aktivkohle, Bis-[1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan]-palladium(0), Dichloro-(1,2-bis-(diphenylphosphino)-ethan)-palladium(II), Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0), Tris-(dibenzyliden-aceton)-dipalladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-dichloro-palladium(II) oder Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)-Chloroform-Addukt in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Diisopropyl-ethylamin, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und einem Liganden wie Triphenylphosphin,Triortho-tolyl-phosphin oder Tri-(tert.butyl)-phosphin in Lösungsmitteln wie Acetonitril, N-Methyl-pyrrolidinon, Dioxan oder Dimethylformamid und deren Gemische.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R³ eine durch

Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- gruppen,

5

substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R^3$$
 A
 R^4
 R^5
 R^6
 R^2
 R^1
 (XI) ,

10

in der

R², R⁴, R⁵, R⁶ und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

R¹' die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R¹' auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, A eine C₂₋₃-Alkenylgruppe und R³ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, (C₁₋₃-Alkylamino)- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-gruppe darstellt.

20 Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff

in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei

10

15

Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Dialkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Trialkylammoniumverbindung übergeführt werden, oder

20—eine-Verbindung-der-allgemeinen-Formel-I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

15

25

30

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die Cyanogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Arylalkyloxygruppe enthält, so kann diese mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkyl20 amino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe-substituierte-Phenylgruppe darstellt,
so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die
Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen
Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

10

15

5

Die anschließende Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Aceton oder Acetonitril in Gegenwart von Alkylierungsmitteln wie Alkyliodiden, Alkylbromiden, Alkylchloriden, Alkyl-methansulfonsäureestern, Alkyl-para-toluolsulfonsäureestern oder Alkyltrifluoracetaten bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid-oder-Halogenid-vorzugsweise-in-einem-20 Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der 25 Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phos-30 phortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benz-

triazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-

Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol,

N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

10

5

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

15 Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hier-20 bei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden-Säure-vorzugsweise-in-Gegenwarteines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexyl-25 carbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen 30 zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren

Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer

tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

5

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Hydrierung einer Cyanogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessiggegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

25

30

20

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Imino-gruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

5

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-,
Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,
Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe
zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes

erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser,
Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart
einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei
Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10

und 50°C.



25

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

- Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.
- Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.
- 15 Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.
- So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger 20—N.L. und-Eliel-E.L. in "Topics-in-Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalischchemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen

Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure,

- Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.
- Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Phenylsulfonsäure oder L-(+)-Mandelsäure in Betracht.
- Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.
- Für Verbindungen der allgemeinen Formel I, die 2 oder mehr saure oder basische Gruppen enthalten, kommen auch Salze mit 2 oder mehr anorganischen oder organischen Basen oder Säuren in Betracht (sog. Disalze etc.).
- Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln V bis XI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 44 003 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, und auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

10

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M ß-Mercaptoeethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO₂ in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

20

25

15

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 x 10³ Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 μ g/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden ³H-Thymidin (0.1 μ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β-counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor)

berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 %

hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen einen IC₅₀ zwischen 50 μ M und 1 nm auf.

20

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

25

30

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995); Carmeliet P & Rakeh J., Nature 407, 249-257, (2000)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im

Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell <u>88</u>, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA <u>93</u>, 2002-2007, (1996)).

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzimom, Oesophaguskarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom,
- 10 Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, Pankreaskarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie
- hämatologischer Krebserkrankungen, wie z.B. multiples Myelom und akut myeloische Leukämie), Psoriasis, Arthritis (z.B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskulares
- Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefässen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefässprothetik oder nach dem Einsetzen
- on nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefässprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefässen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.
- Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumortherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin,
 - Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Steroiden und deren Analoga (z.B. Dexamethason), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren (z.B. EGFR-Kinase-

Inhibitoren wie z.B. Iressa; Gleevec), allosterisch wirkenden Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren, Antikörpern (z.B. Herceptin), COX-2-Inhibitoren oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

5

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel	Name
1.0	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6- chlor-2-indolinon
1.2	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4- chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.4	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.6	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-
1.7	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.9	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1- (3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

_		
	2.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)- methylen]-6-chlor-2-indolinon
	3.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6- fluor-2-indolinon
	3.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]- 6-fluor-2-indolinon
	3.2	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
)	3.7	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.8	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.9	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.11	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.8 3.9 3.10	phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6- fluor-2-indolinon 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl- phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl- aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-

3.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.13	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-cyanomethyl-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.14	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.15	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.16	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.17	3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino) anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.19	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.20	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.21	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.22	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.26	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.28	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.29	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.30	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.32	3-Z-[1-Anilino-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.33	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.34	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4- methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.35	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.37	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.38	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.39	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.40	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.41	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.42	3-Z-[1-Anilino-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.43	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.44	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl- phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.45	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.46	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)- anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2- indolinon
3.47	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.48	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

	3.62	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.63	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.64	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl- ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
-	3.65	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.66	3-Z-[1-Anilino-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6- fluor-2-indolinon
	3.67	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl- ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.68	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.69	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.70	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3- methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.71	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4- methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.72	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	3.73	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
	3.74	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
-		

3.75	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.76	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.77	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.78	3-Z-[1-(4-(lmidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.79	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.80	3-Z-[1-(4-(lmidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.81	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)- 1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.82	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)- 1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.83	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-aniline)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.84	3-Z-[1-Anilino-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor- 2-indolinon
3.85	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.86	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.87	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.88	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.89	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.90	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.91	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.92	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.93	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.94	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.95	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
5.0	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
5.3	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
5.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

6.1	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
6.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl- ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl- ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
7.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)- methylen]-6-chlor-2-indolinon
8.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
9.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.2	—3-Z-[-1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-— methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.4	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.5	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.7	3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)- phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 	



3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
_3-Z-[-1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)=N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-Anilino-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-
3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-Anilino-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.28	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.29	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.30	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.31	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.34	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.35	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.37	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.38	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.39	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.40	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.41	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.42	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.43	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.44	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.45	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)- phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.46	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.47	3-Z-[1-Anilino-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2- indolinon
10.48	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.49	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.50	3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.51	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.52	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.53	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.54	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
	10.42 10.43 10.44 10.45 10.46 10.47 10.49 10.50 10.51

10.55	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.56	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.57	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)- 1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.59	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.60	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.61	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.62	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)- 1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.63	3-Z-[1-Anilino-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2- indolinon
10.64	3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.65	3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.66	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.67	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.68	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

	10.69	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
	10.70	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)- methylen]-6-brom-2-indolinon
	10.71	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	10.72	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	10.73	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
	11.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
	11.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl- ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
	11.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
\ 7	11.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	11.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	11.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	11.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	11.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
	11.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

11.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.15	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)- 1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.19	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.21	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

		·			
	11.22	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinor			
	11.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	11.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	11.25	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	11.26	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3- methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	11.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon			
	12.1	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)- anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon			
	12.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-benzoylamino-phenyl) methylen]-6-chlor-2-indolinon			
	12.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino anilino)-1-(4-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon			
	12.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-propionylaminomethy phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
•					

12.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-benzoylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-propionylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-phenylacetylamino- ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.12	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.13	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.15	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.17	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			

	12.19	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino) anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino) anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.24	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(3-methylbutyryl-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon—			
	12.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.26	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			

12.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amanilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluoindolinon			
12.29	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.30	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.32	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.35	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.36	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.37	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3- cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.38	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
12.39	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			





	12.40	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.41	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.42	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(3-methylbutyryl-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.43	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3- cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2- indolinon			
	12.44	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.45	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.46	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3- tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.47	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.48	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.49	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethylphenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	12.50	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-4-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon			
	13.0	3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid			
	13.1	3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid			
-					





14.0	3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)- methylen]-6-fluor-2-indolinon
14.1	3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon



Verwendete Abkürzungen:

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

5 TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

10 Beispiel I:



15

20

30

2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

Zu einer Lösung von 188 ml Malonsäuredimethylester in 970 ml N-Methylpyrrolidon werden unter Eiskühlung 185 g Kalium-*tert*-butylat gegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der entstandene Brei wird im Laufe von 30 Minuten tropfenweise mit 150 ml 2,5-Difluornitrobenzol versetzt und anschließend 6 Stunden bei 85 °C nachgerührt. Die Mischung wird auf 4 Liter Eiswasser und 250 ml konzentrierte Salzsäure gegossen und mit 2 Liter Ethylacatat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird zweimal mit Wasser ausgerührt und anschließend in 600 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das kristallisierte Rohprodukt wird aus 600 ml Ethylacetat/Hexan = 2:8 umkristallisiert und ge-

Ausbeute: 222 g (59 % der Theorie)

25 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1)

C₁₁H₁₀FNO₆

trocknet.

Massenspektrum: m/z = 270 [M-H]

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

(I.1) 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester aus 2,5-Dibromnitrobenzol und Malonsäurediethylester R_r-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 5:1)

C₁₃H₁₄BrNO₆

Massenspektrum: $m/z = 359/361 [M]^{+}$

(I.2) 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

aus 4-Chlor-3-nitro-benzonitril und Malonsäuredimethylester

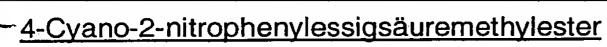
R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

C₁₂H₁₀N₂O₆

Massenspektrum: m/z = 277 [M-H]

10 Beispiel II:

5



14.2 g 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I.2) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 4.5 g Lithiumchlorid und 1.0 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird 3.5 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 300 ml Eiswasser versetzt und für 12 Stunden stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und getrocknet.

Ausbeute: 7.7 g (68 % der Theorie)

20—R-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol) = 50:1

C₁₀H₈N₂O₄

Massenspektrum: $m/z = 219 [M-H]^{-1}$



Beispiel III:

25

30

4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure

50.0 g 2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I) werden in 400 ml 6 molarer Salzsäure 20 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 400 ml Wasser versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 34.5 g (94 % der Theorie)

RrWert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) = 5:2

C₈H₆FNO₄

Massenspektrum: $m/z = 154 [M-COO-H]^{-1}$

Beispiel IV:

5

6-Fluor-2-indolinon

119 g 4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure (Edukt III) werden in 600 ml Essigsäure unter Zusatz von 20 g Palladium auf Aktivkohle (10%) unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert. Das

10 Rohprodukt wird mit 500 ml Petrolether ausgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 82.5 g (91 % der Theorie)

R_FWert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C₈H₆FNO

15 Massenspektrum: $m/z = 150 [M-H]^T$

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(IV.1) 6-Brom-2-indolinon

20 aus 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester (Edukt I.1) mit Raney-Nickel als Hydrierkatalysator

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C₈H₆BrNO

Massenspektrum: $m/z = 210/212 [M-H]^{-1}$

25

(IV.2) 6-Cyano-2-indolinon

aus 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäuremethylester (Edukt II) mit Palladium/Calcium-carbonat als Hydrierkatalysator

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

 $C_9H_6N_2O$

Massenspektrum: m/z = 157 [M-H]

Beispiel V:

1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon

82.5 g 6-Fluor-2-indolinon (Edukt IV) werden in 180 ml Essigsäureanhydrid 3 Stunden bei 130°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Nieder-

5 schlag abgesaugt, mit 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 64.8 g (61 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C₁₀H₈FNO₂

Massenspektrum: m/z = 192 [M-H]

10

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:



(V.1) 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon

aus 6-Chlor-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

15 R-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:3)

C₁₁H₁₀CINO₆

Massenspektrum: $m/z = 208/210 [M-H]^{-1}$

(V.2) 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon

20 aus 6-Brom-2-indolinon (Edukt IV.1) und Essigsäureanhydrid

RrWert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:1)

C₁₀H₈BrNO₂



Massenspektrum: m/z = 253/255 [M]⁺

25 (V.3) 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon

aus 6-Cyano-2-indolinon (Edukt IV.2) und Essigsäureanhydrid

RrWert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

C₁₁H₈N₂O₂

Massenspektrum: m/z = 199 [M-H]

30

Beispiel VI:

1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10.5 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1), 13.6 g 3-lodbenzoesäure und 17.7 g TBTU werden in 100 ml Dimethylformamid vorgelegt, 35 ml Triethylamin zugegeben und das Gemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und mit wenig Wasser, Methanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 12.9 g (59 % der Theorie)

RrWert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₇H₁₁CIINO₃

5

15

30

Massenspektrum: $m/z = 438/440 [M-H]^{-1}$

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VI.1) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (4-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung nach Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

- (VI.2) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Chlor-benzoesäure
 - (VI.3) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure
- 25 (VI.4) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon (Edukt V.3) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure
 - (VI.5) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Fluor-benzoesäure
 - (VI.6) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Acetylamino-ethyl)-benzoesäure (Darstellung nach J. Am. Chem. Soc. **1943**, *65*, 2377)
- (VI.7) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor 2-indolinon
 aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung analog zu Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)
- (VI.8) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)methylen]-6-fluor-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-
- (VI.9) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxy-phenyl)-acetonitril
 (Darstellung nach J. Prakt. Chem. 1998, 340, 367-374)

aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

- (VI.10) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, *10*, 553-557)
- (VI.11) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-lod-benzoesäure
 - (VI.12) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-lod-benzoesäure
- 30 (VI.13) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-lod-benzoesäure

(VI.14) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

5

(VI.15) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

10

15

(VI.16) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-

methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, *10*, 553-557)

(VI.17) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-

aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett 2000, 10, 553-557)

(VI.18) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Cyano-benzoesäure

25

(VI.19) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure (dargestellt nach J. Med. Chem. **1997**, *40*, 4030-4052)

30

(VI.20) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.21) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6 chlor-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl) benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

(VI.22) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-

10 2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Ethoxycarbonylethyl)benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

(VI.23) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6 15 fluor-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Methoxycarbonylmethyloxy-benzoesäure (Darstellung siehe Tetrahedron Letters 1998, 39, 8563-8566)

(VI.24) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-20 fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-Methoxycarbonylmethyloxybenzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron Letters **1998**, *39*, 8563-8566)

(VI.25) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6 fluor-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyloxy) benzoesäure (Darstellung siehe PCT Int. Appl. WO9620173, 60)

(VI.26) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-30 fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyloxy)benzoesäure (Darstellung siehe PCT Int. Appl. **WO9620173**, 58) (VI.27) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon (Edukt V.2) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

5

Beispiel VII:

1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10 Eine Lösung von 3.52 g 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI) und 2.72 ml Ethyldiisopropylamin in 80 ml Dichlormethan wird

portionsweise mit 2.36 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 1.4 ml Ethyldiisopropylamin und 1.2 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat zugegeben und weitere zwei Stunden bei

15 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.40 g (66 % der Theorie)

R_FWert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:4:1)

20 C₁₈H₁₃CIINO₃

Massenspektrum: $m/z = 438/440 [M-H]^2$

Fp. 185 - 187 °C



Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

25

(VII.1) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.1)

30

(VII.2) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.2)

(VII.3) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.3)

5

(VII.4) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon (Edukt VI.4)

10

(VII.5) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.5)

- 15 (VII.6) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.6)
- 20 (VII.7) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon



- aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.7)
- (VII.8) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.8)
- (VII.9) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.9)

- (VII.10) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.10)
- (VII.11) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.11)
- 10 (VII.12) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.12)
- (VII.13) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinonaus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.13)
 - (VII.14) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.14)
- (VII.15) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.15)
 - (VII.16) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.17)

```
(VII.17)
             1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-
phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-
methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.16)
```

(VII.18) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2indolinon (Edukt VI.19)

10

1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-(VII.19) 6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2indolinon (Edukt VI.20)

15

(VII.20) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)methylen]-6-chlor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.21)

20

(VII.21)

1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2indolinon (Edukt VI.22)

25

(VII.22) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)methylen]-6-fluor-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.23)

30

(VII.23) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.24)

- (VII.24) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl) methylen]-6-fluor-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.25)
- (VII.25) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)
 methylen]-6-fluor-2-indolinon

 aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-
- fluor-2-indolinon (Edukt VI.26)
- (VII.26) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl) methylen]-6-brom-2-indolinon
 aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon (Edukt VI.27)

Beispiel VIII:

20

1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Suspension von 7.0 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.18) und 6.39 g Phosphorpentachlorid in 150 ml Dioxan wird 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 1.0 g

25 Phosphorpentachlorid wird weitere 4 Stunden bei 110 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen.

Ausbeute: 4.5 g (61 % der Theorie)

RrWert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

C₁₈H₁₀Cl₂N₂O₂

30

Beispiel IX:

Die Synthesen folgender Verbindungen sind bereits in der internationalen Anmeldung WO 01/27081 beschrieben:

(IX.1) 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

5

- (IX.2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (IX.3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin
- 10 (IX.4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin
- 9
- (IX.5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
- (IX.6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

15

- (IX.7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- (IX.8) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin
- 20 (IX.9) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

•

- (IX.10) N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
- (IX.11) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

25

- (IX.12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (IX.13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- 30 (IX.14) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin
 - (IX.15) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

- (IX.16) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin
- (IX.17) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- 5 (IX.18) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
 - (IX.19) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin
 - (IX.20) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(IX.21) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

- (IX.22) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- 15 (IX.23) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

10

20

30

- (IX.24) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- (IX.25) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- (IX.26) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin
- (IX.27) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- 25 Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:
 - (IX.28) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin
 - (IX.29) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid
 - (IX.30) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin
 - (IX.31) 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin

(IX.32) N-(4-Dimethylaminobutylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.33) N-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1.0

5 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

0.9 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 0.5 g N-Methyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt IX.9) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem

10 Abkühlen werden 1.5 ml Piperidin zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den erhaltenen Niederschlag

ab, wäscht ihn mit wenig Wasser, Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

Ausbeute: 0.9 g (74% der Theorie),

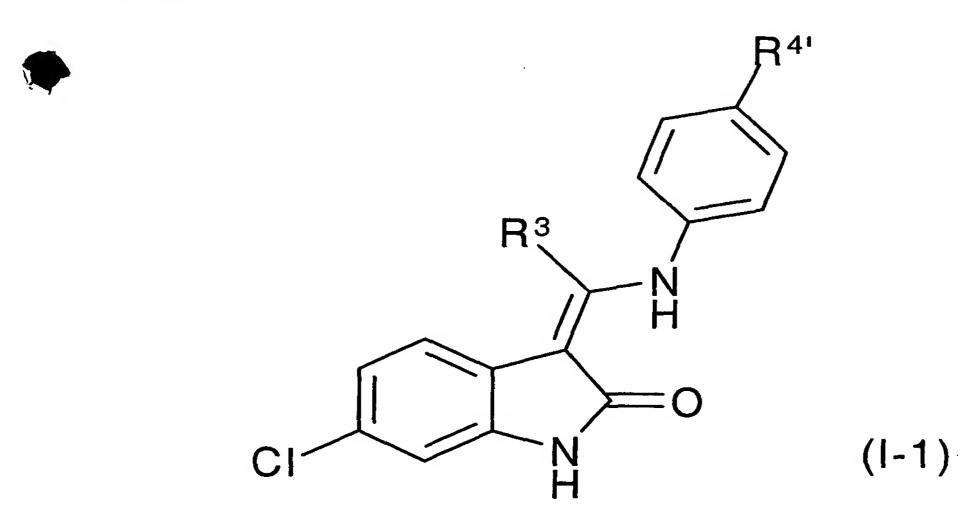
15 R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 292-294 °C

C₂₃H₁₉CIIN₃O₃S

Massenspektrum: $m/z = 578/580 [M-H]^{-1}$

20 Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-1 hergestellt:



Bei- spiel	R ³	R ⁴ '	Edukte	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f -
1.1	d.	-CH ₂ -NMe ₂	VII IX.4	C ₂₄ H ₂₁ CllN ₃ O	529/531 [M+H] ⁺	238- 240	0.30 (A)
1.2	CI	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VII.2 IX.10	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	495/497 [M+H]⁺	277- 279	0.20 (B)
1.3	CI	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.2 IX.6	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	507/509 [M-H] ⁻	241- 243	0.10 (B)
1.4	CI	Me N O	VII.2 IX.19	C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₂	548/550 [M-H] ⁻	266- 268	0.10 (B)
1.5	CI	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.2 IX.7	C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂	521/523 [M-H] ⁻	241- 242	0.10 (B)
1.6	CI	-CH ₂ -NMe ₂	VII.2 IX.4	C ₂₄ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O	438/440 [M+H] ⁺	243- 244	0.10 (B)
1.7	MeO OMe	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.3 IX.6	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	533/535 [M-H] ⁻	128- 130	0.75 (C)
1.8	MeO OMe	Me. NO N-Me	VII.3 IX.19	C ₃₁ H ₃₄ CIN ₅ O ₄	574/576 [M-H] ⁻	208- 210	0.65 (C)
1.9	MeO OMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.3 IX.2	C ₂₈ H ₃₁ CIN ₄ O ₅ S	569/571 [M-H] ⁻	198- 200	0.75 (C)
1.10	MeO OMe	-CH ₂ -NMe ₂	VII.3 IX.4	C ₂₆ H ₂₆ CIN ₃ O ₃	462/464 [M-H] ⁻	239- 240	0.70 (C)

1.11	MeO OMe O Me NMe ₂	VII.3 IX.29	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	533/535 [M-H] ⁻	147- 149	0.70 (C)	
------	-------------------------------	----------------	---	-------------------------------	-------------	-------------	--

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 10:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4:1

Beispiel 2.0



5

10 <u>3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon</u>

1.07 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 0.54 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 1 ml 6N Natronlauge zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen-werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und das Produkt aus Diethylether umkristallisiert.



15

Ausbeute: 0.92 g (72% der Theorie),

RrWert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₁CIN₄O

Massenspektrum: m/z = 427/429 [M-H]

25 <u>Beispiel 3.0</u>

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.5 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen)-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.11) und 1.6 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 30 ml

Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 30 ml Methanol aufgenommen und 2 Spatelspitzen Natriummethylat zugegeben. Nach Auftreten eines gelben Niederschlags saugt man vom Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit wenig Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

Ausbeute: 1.9 g (46% der Theorie),

R_FWert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 243-246 °C

 $C_{24}H_{21}FIN_3O$

5

10 Massenspektrum: $m/z = 514 [M+H]^{+}$

Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3a hergestellt:

Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp.	R _f - Wert*
3.1	-F	F	-CH ₂ -NMe ₂	VII.5 IX.4	C ₂₄ H ₂₁ F ₂ N ₃ O	404 [M-H]	225- 227	0.20 (A)
3.2	-F	J.	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.5 IX.7	C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂	491 [M+H] ⁺	160- 163	0.20 (A)

					· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
	3.3	-F		Me N O	VII.5 IX.19	C ₂₉ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₂	518 [M+H] ⁺	218- 220	0.40 (A)
	3.4	-F	H ₃ C _{FO} N	-CH ₂ -NMe ₂	VII.6 IX.4	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H] ⁻	106- 110	0.25 (A)
274	3.5	-F	H ₃ C O	-N(COMe)- -(CH ₂) ₃ -NMe ₂ -	VII.6	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₃	558 _[M+H] ⁺ _	194- _196_	0.25 (A)
	3.6	-F	H ₃ C C O	Me. NO N-Me	VII.6 IX.19	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	583 [M-H] ⁻	238- 240	0.25 (A)
	3.7	-F	OOMe	-CH ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	173- 176	0.30 (A)
	3.8	-F	Ż.	-CH ₂ -NMe ₂	VII.13 IX.4	C ₂₄ H ₂₁ FIN ₃ O	514 [M+H] [†]	198- 200	0.30 (B)
	3.9	-F	OMe	-CH ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	458 .[M-H] ⁻	195- 198	0.25 (A)
	3.10	-F	tBuO O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.8 IX.4	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺ -	230- 240	0.30 (A)

3.11	-F	OMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.2	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	188- 189	0.40 (A)
3.12	2 -F	OOMe	Me. NO N-Me	VII.1 IX.19	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	572 [M+H] ⁺	200- 203	0.35 (C)
3.13	3 -F	CN	-CH ₂ -NMe ₂	VII.9 IX.4	C ₂₆ H ₂₃ FN ₄ O	427 [M+H] ⁺	130- 135	0.25 (A)
3.14	4 -F	HN O	Me. N N-Me	VII.10 IX.19	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₄	629 [M+H] ⁺	215- 220	0.35 (A)
3.15	5 -F	OtBu HN O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.10 IX.4	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	186- 190	0.35 (A)
3.16	6 -F	OtBu ONH	-CH ₂ -NMe ₂	VII.17 IX.4	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₃	531 [M+H] ⁺	n. b.	0.40 (A)
3.17	7 -F	OMe O	-NMe-(COMe)	VII.15	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	488 [M+H] ⁺	166- 170	0.40 (A)
3.18	8 -F	OMe O	Me N O	VII.15 IX.19	C ₃₃ H ₃₆ FN ₅ O ₄	586 [M+H] ⁺	176- 180	0.30 (A)

				•					
	3.19	-F	OMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.2	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₅ S	581 [M+H] ⁺	195- 198	0.45 (A)
	3.20	-F	OMe	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.15 IX.7	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	100- 104	0.50 (A)
	3.21	-F	OMe	Me N OtBu O	VII.15 IX.18	C ₃₂ H ₃₄ FN ₃ O ₅	558 [M-H] ⁻	132- 137	0.80 (D)
,	3.22	-F	OMe	O N-Me	VII.15 IX.30	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₄	543 [M+H] ⁺	234- 236	0.60 (A)
	3.23	-F	OMe O	N N Me	VII.15 IX.16	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₃	497 [M+H] ⁺	110- 115	0.40 (A)
	3.24	-F	OMe	-SO₂Me	VII.15 -	C ₂₆ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S	495 [M+H] ⁺	130- 137	0.60 (A)
	3.25	-F	OMe	Me N O	VII.7 IX.19	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	572 [M+H] ⁺	189	0.60 (B)
	3.26	-F	OMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.2	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	n. b.	0.60 (B)

		, -	-	<u> </u>		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
	3.27	-F	OMe	ON-We	VII.7 IX.30	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	201- 203	0.60 (B)
	3.28	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.10	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	126	0.60 (B)
	3.29	-F	OMe	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.6	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	179	0.50 (B)
7	3.30	-F	OMe	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.7 IX.7	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	123	0.20 (B)
	3.31	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	VII.7 IX.32	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	201	0.20 (B)
	3.32	-F	OMe	-H	VII.1 -	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	198- 206	0.80 (A)
	3.33	-F	O OMe	N-N N Me	VII.1 IX.16	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	223- 226	0.75 (A)
	3.34	-F	O OMe	ON N-Me	VII.1 IX.30	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	215- 220	0.30 (A)
	3.35	-F	OMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂)-(CO)- NMe ₂	VII.1 IX.8	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₆ S	581 [M+H] ⁺	227- 230	0.65 (A)

	T	T	T			T		Т
3.36	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.10	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	128- 130	0.45 (A)
3.37	-F	OOMe	-N(COMe)- CH₃	VII.1	C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₄	474 [M+H] ⁺	218- 223	0.40 (A)
3.38	-F	ONe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.11	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	192- 194	0.40 (A)
3.39	- F	OMe	-SO₂Me	VII.1	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H]⁺	205- 214	0.65 (A)
3.40	-F	OOMe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.1 IX.33	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	190- 193	0.15 (A)
3.41	-F	OOMe	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.1	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	184- 188	0.50 (A)
3.42	-F	OMe	-H	VII.7 -	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	114	0.70 (B)
3.43	-F	OMe	-SO₂Me	VII.7 -	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H] ⁺	129	0.60 (B)
3.44	-F	OMe	N N Me	VII.7 IX.16	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	125	0.60 (B)

	<u>, </u>		y		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
3.45	-F	OMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂)-(CO)- NMe ₂	VII.7 IX.8	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₆ S	581 [M+H] ⁺	163	0.60 (B)
3.46	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.7 IX.33	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	101	0.10 (B)
3.47	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.11	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	161	0.20 (B)
3.48	-F	MeO	Me N O	VII.14 IX.19	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	586 [M+HĴ ⁺	181- 183	0.20 (B)
3.49	-F	MeO	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.14 IX.2	C ₃₀ H ₃₃ FN₄O ₅ S	581 [M+H] ⁺	158- 160	0.35 (B)
3.50	- F	MeO	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	-VII.14 IX.10	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	n. b.	0.40 (B)
3.51	-F	MeO O	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.14 IX.7	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	n. b.	0.50 (E)
3.52	-F	tBuO O NH	Me N N-Me	VII.8 IX.19	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₄	629 [M+H] ⁺	n. b.	0.35 (A)

		,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·						
	3.53	-F	O CH ₃	-NMe-(CO)- CH ₃	VII.26	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₃	473 [M+H] ⁺	122- 126	0.50 (F)
	3.54	-F	O CH ₃	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.26 IX.7	C ₃₁ H ₃₄ FN ₅ O ₃	544 [M+H] ⁺	80- 83	0.25 (A)
,	3.55	-F	O CH ₃	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.18 IX.2	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	566 [M+H] ⁺	190- 195	0.30 (A)
	3.56	-F	O CH ₃	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VII.18 IX.10	C ₂₉ H ₃₀ FN ₅ O ₃	516 [M+H] ⁺	238- 241	0.30 (G)
	3.57	- F	OMe	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.5	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	488 [M+H] ⁺	205- 208	0.55 (G)
	3.58	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.11	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₄	543 [M-H] ⁻	196- 202	0.20 (A)
	3.59	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.10	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	177- 182	0.30 (A)
	3.60	-F	EtO O	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.5	C ₃₀ H ₃₂ FN ₃ O ₃	500 [M-H] ⁻	100- 105	0.35 (B)

	3.61	-F	OMe	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.6	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	167- 169	0.40 (A)
	3.62	-F	EtO O	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.19 IX.33	C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₄	571 [M-H] ⁻	n.b.	0.35 (A)
	3.63	-F	EtO	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	VII.19 IX.32	C ₃₄ H ₃₉ FN ₄ O ₄	585 [M-H] ⁻	n.b.	0.40 (A)
·	3.64	-F	EtO	N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	VII.19 IX.16	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₃	511 [M+H] ⁺	95- 105	0.25 (B)
	3.65	-F	OMe	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	VII.15 IX.32	C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₄	573 [M+H] ⁺	173- 175	0.20 (A)
.	3.66	ή	OMe O	-H	VII.15 -	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₃	417 [M+H]⁺	168- 174	0.65 (A)
	3.67	-F	OMe O	. K. N.	VII.15 IX.22	C ₃₀ H ₃₀ FN ₃ O ₃	500 [M+H] ⁺	168- 173	0.40 (B)
	3.68	-F	OMe O	-CH ₂ -NEt ₂	VII.15 IX.1	C ₃₀ H ₃₂ FN ₃ O ₃	502 [M+H] ⁺	n.b.	0.45 (B)

		 		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		· • · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			·
	3.69	-F	OMe O	H N OtBu O	VII.15 IX.12	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₅	544 [M-H] ⁻	n.b.	0.30 (G)
	3.70	-F	ОМе	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.5	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	472 [M-H] ⁻	165- 170	0.25 (B)
į	3.71 :	-F	OOMe	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.5	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	472 [M-H] ⁻	193- 197	0.25 (B)
	3.72	-F	EtO	-CH ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.4	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	488 [M+H] ⁺	48- 52	0.45 (B)
	3.73	-CI	OMe	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.20 IX.5	C ₂₉ H ₃₀ CIN ₃ O ₃	504/506 [M+H] ⁺	156- 160	0.30 (H)
	3.74	-CI	OMe	N N N Me	VII.20 IX.16	C ₂₉ H ₂₅ CIN ₄ O ₃	513/515 [M+H] ⁺	110	0.40 (H)
	3.75	-CI	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.20 IX.4	C ₂₈ H ₂₈ CIN ₃ O ₃	490/492 [M+H] ⁺	173- 175	0.70 (I)
	3.76	-F	OEt	-CH ₂ -NMe ₂	VII.21 IX.4	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	488 [M+H] ⁺	158- 161	0.35 (B)

	3.77	-F	MeO	N-Me	VII.14 IX.14	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₃	529 [M+H] ⁺	147- 150	0.50 (I)
	3.78	F	MeO	/=N	VII.14 IX.15	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₃	497 [M+H] ⁺	182- 185	0.60 (K)
	3.79	- F	OMe	N-Me	VII.15 IX.14	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₃	529 [M+H] ⁺	184	0.35 (B)
` •	3.80	-F	OMe	, N N	VII.15 IX.15	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₃	497 [M+H] ⁺	233	0.45 (B)
	3.81	-F	OMe	-CH ₂ -NMe- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.17	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₃	531 [M+H] ⁺	120	0.40 (B)
	3.82	-F	EtO O	-CH ₂ -NMe- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.17	C ₃₂ H ₃₇ FN ₄ O ₃	545 [M+H] ⁺	n.b.	0.40 (K)
	3.83	-Cl	OMe O	· K. N.	VII.20 IX.22	C ₃₀ H ₃₀ CIN ₃ O ₃	516/518 [M+H] ⁺	195- 197	0.30 (H)
	3.84	-F	EtO O	-H	VII.19 -	C ₂₆ H ₂₃ FN ₂ O ₃	431 [M+H] ⁺	156- 160	0.80 (M)

	3.85	-F	EtO	H N O OtBu	VII.19 IX.12	C ₃₂ H ₃₄ FN ₃ O ₅	560 [M+H] ⁺	n.b.	0.50 (L)
	3.86	-F	EtO O	Me N OtBu O	VII.19 IX.18	C ₃₃ H ₃₆ FN ₃ O ₅	574 [M+H] ⁺	n.b.	0.60 (L)
	3.87	-F	MeO	-CH ₂ -NMe ₂	VII.22 IX.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₄	476 [M+H] ⁺	129	0.25 (B)
`	3.88	ļ.	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.23 IX.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₄	476 [M+H] ⁺	155	0.25 (B)
	3.89	'	OEt O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.24 IX.4	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₄	504 [M+H] ⁺	n.b.	0.20 (B)
	3.90	-Br	OMe O	· K. N.	VII.26 IX.22	C ₃₀ H ₃₀ BrN ₃ O ₃	560/562 [M+H] ⁺	230- 235	0.45 (B)
	3.91	-Br	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.26 IX.4	C ₂₈ H ₂₈ BrN ₃ O ₃	534/536 [M+H] ⁺	178- 180	0.35 (B)
	3.92	-Br	OMe O	-CH₂-NEt₂	VII.26 IX.1	C ₃₀ H ₃₂ BrN ₃ O ₃	562/564 [M+H] ⁺	173- 176	0.40 (B)

- (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1
- (B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1
- (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0.1
- 5 (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1
 - (E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.01
 - (F): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1
 - (G): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1
 - (H): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.01
- 10 (I): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1
 - (K): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1
 - (L): Kieselgel, Petrolether/Essigester 1:1
 - (M): Kieselgel, Petrolether/Essigester 1:2
- Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3b hergestellt:

Be	F	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f Wert*
3.9	93 -	-F	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.3	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	176- 179	0.40 (A)
3.9	94 -	-F	EtO O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.3	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	486 [M-H] ⁻	n.b.	0.45 (B)
3.9	95 -	-CI	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	VII.20 IX.3	C ₂₈ H ₂₈ CIN ₃ O ₃	490/492 [M+H] ⁺	163- 165	0.40 (A)

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

5

Beispiel 4.0



3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-

10 cyano-2-indolinon

130 mg 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen)-6-cyano-2indolinon (Edukt VII.4) und 58 mg 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine

Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt. 15

Ausbeute: 21 mg (12% der Theorie),

Rr-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 265 °C

C₂₇H₂₆N₄O₃

Beispiel 5.0

5 <u>3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon</u>

580 mg 3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.0) und 140 ml Acrylsäuremethylester werden in 20 ml Acetonitril und 11 ml Dimethylformamid gelöst und 11 mg Palladium(II)-

acetat, 2 ml Triethylamin und 30 mg Tri-ortho-tolyl-phosphin zugegeben. Die Lösung wird für 10 Stunden bei 90°C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt.

15 Ausbeute: 450 mg (84% der Theorie),

R_FWert: 0.30 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 1:1)

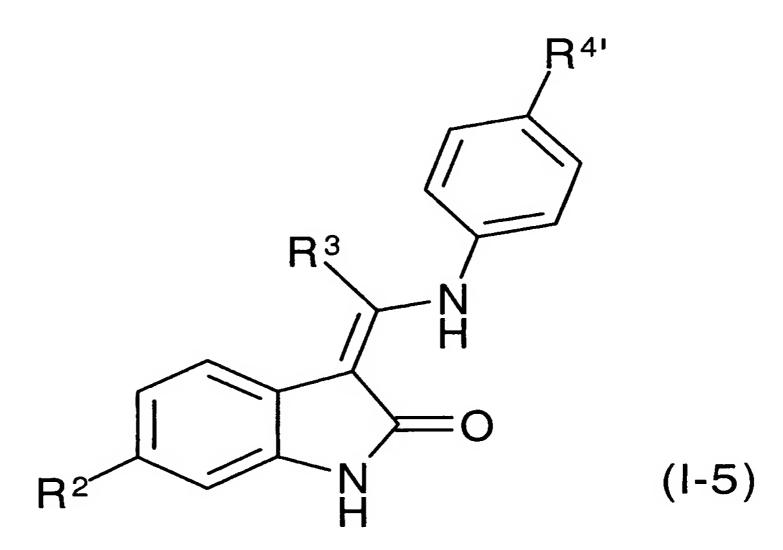
Fp. 228-232 °C

C₂₇H₂₄CIN₃O₅S

20

Massenspektrum: $m/z = 537/539 [M]^+$

Analog Beispiel 5.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-5 hergestellt:



Bei- spiel	R ²	R ³	R⁴'	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp.	R _r -
5.1	-CI	O OMe	-CH ₂ -NMe ₂	1.1	C ₂₈ H ₂₆ CIN ₃ O ₃	486/488 [M-H] ⁻	150- 155	0.50 (A)
5.2	Į.	NH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	3.0	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₂	455 [M-H] ⁻	269- 270	0.20 (B)
5.3	-F	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	3.0	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₃	470 [M-H] ⁻	205-	0.65 (A)
5.4	-F	OOMe	-CH ₂ -NMe ₂	1.1	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₃	472 [M+H] ⁺	138- 140	0.45 (A)

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

Beispiel 6.0

- 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - 1.0 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 5.1) werden in 100 ml Methanol gelöst und 200 mg 10-prozentiges Palladium/Kohlenstoff als Katalysator zugegeben.
- 15 Anschließend wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck

hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (90% der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

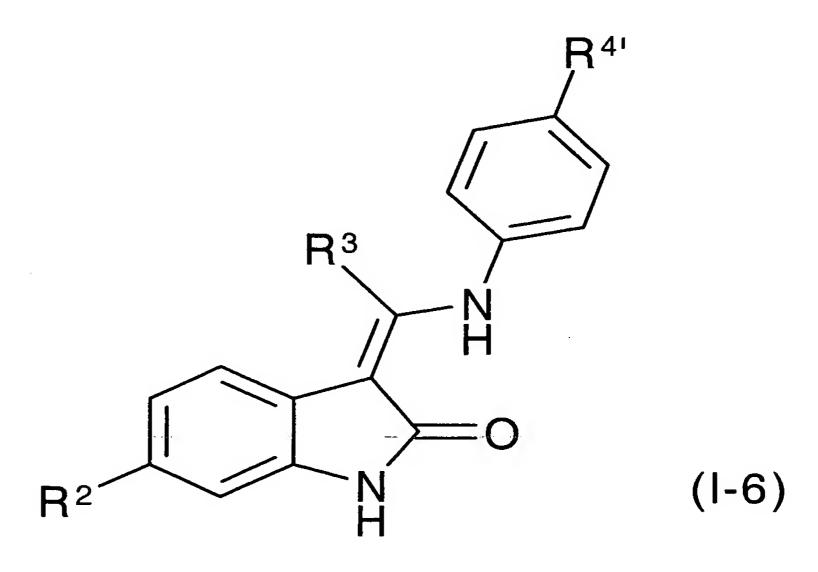
5 Fp. 160 °C

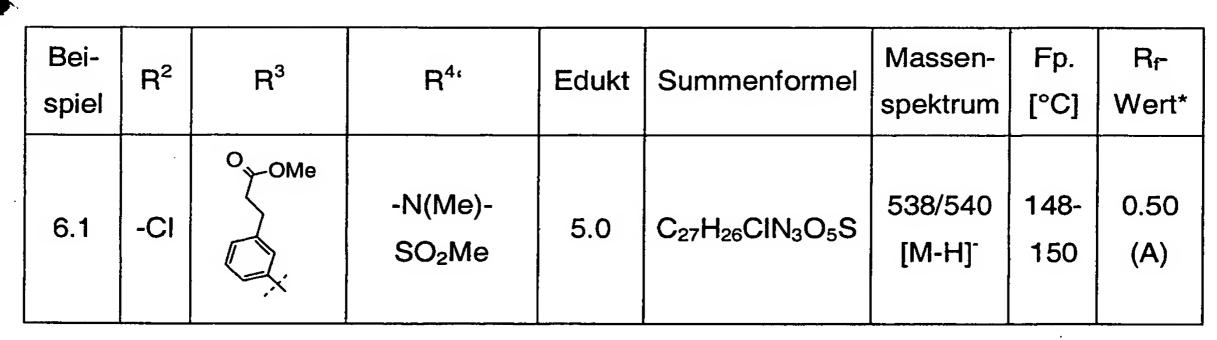
C28H28CIN3O3

Massenspektrum: $m/z = 490/492 [M+H]^{+}$

Analog Beispiel 6.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-6 hergestellt:







6.2	-F	NH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	5.2	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	150	0.70 (B)
6.3	<u>,</u>	OMe O	-CH ₂ -NMe ₂	5.3	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	140	0.35 (A)
6.4	-F	O OMe	-CH ₂ -NMe ₂	5.4	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	140- 142	0.30 (A)



(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0,01

5

10

15

20

Beispiel 7.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 2.0) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden 15 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 680 mg (75% der Theorie),

R_FWert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 211-214 °C

 $C_{25}H_{25}CIN_4O$

5 Massenspektrum: $m/z = 433/435 [M+H]^+$

Beispiel 8.0

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon



1,39 g 1-Acetyl-3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg

- Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1
- extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten von Methylenchlorid und Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- 25 Ausbeute: 700 mg (54% der Theorie),

RrWert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 232-235 °C

C₃₀H₃₃CIN₆O₂

Massenspektrum: $m/z = 544/546 [M]^+$

30

Beispiel 9.0

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

2.72 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 3.10) werden in 50 ml
Methylenchlorid gelöst und 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Der Ansatz wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule
mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,77 g (81% der Theorie),

R_FWert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

Fp. 168-175 °C

15 C₂₅H₂₅FN₄O

Massenspektrum: m/z = 415 [M-H]

Analog Beispiel 9.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-9 hergestellt:

1		1							···
	Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp.	R _f - Wert*
	9.1	-F	NH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	3.16	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O	431 [M+H] ⁺	155- 160	0.45 (C)
	9.2	-F	NH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	3.15	C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O	417 [M+H] ⁺	203- 207	0.25 (A)
	9.3	-F	NH ₂	H ₃ C, NO NMe	3.14	C ₃₀ H ₃₃ FN ₆ O ₂	529 [M+H] ⁺	170- 175	0.15 (A)
	9.4	-F	OH O	-CH ₂ -NHMe	10.11	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	245- 251	0.20 (D)
	9.5	-F	NHCH ₃	-CH₂-NHMe	11.22	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	459 [M+H]+	239- 243	0.30 (A)
	9.6	-F	NH ₂	H ₃ C, NO NMe	3.52	C ₃₀ H ₃₃ FN ₆ O ₂	529 [M+H] ⁺	n. b.	n. b.
	9.7	-F	OMe	-CH ₂ -NH ₂	3.69	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H]	158- 163	0.25 (A)
	9.8	-F	EtO O	-CH ₂ -NH ₂	3.85	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	205- 210	0.30 (B)

9.9	-F	-CH ₂ -NHMe	3.86	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	148- 150	0.30 (B)	
-----	----	------------------------	------	--	---------------------------	-------------	-------------	--

*Fließmittelgemische:

- (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1
- (B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01
- 5 (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0,2
 - (D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2



Beispiel 10.0

10

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 6.0) werden in 10 ml Ethanol gelöst und
5 ml 1N Natronlauge zugegeben. Der Ansatz wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt.-Nach-dem Abkühlen werden 5 ml 1N Salzsäure-zugegeben. Der
ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 830 mg (95% der Theorie),



R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

20 Fp. 210-215 °C

 $C_{27}H_{26}CIN_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 476/478 [M+H]^{+}$

Analog Beispiel 10.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-10a hergestellt:

Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
 10.1	- F	OH OH	-CH ₂ -NMe ₂	6.3	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	250	0.65 (A)
10.2	Ļ	OH OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.9	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	278- 282	0.10 (B)
10.3	- F	O OH	-CH ₂ -NMe ₂	6.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	458 [M-H] ⁻	198- 200	0.20 (C)
10.4	-F	OPOH	-CH ₂ -NMe ₂	3.7	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	212- 216	0.30 (D)

10.5	-F	OPOH	H ₃ C, NO	3.12	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₄	558 [M+H] ⁺	260- 263	0.20 (D)
10.6	-F	O T OH	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.11	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	246- 249	0.30 (D)
10.7	-F	OH O	-NMe-(CO)- CH₃	3.17	C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₄	474 [M+H] ⁺	286- 290	0.60 (E)
10.8	-F	P P	H ₃ C, N NMe	3.18	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	570 [M-H] ⁻	215- 222	0.20 (D)
10.9	-F	O H O	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.19	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	160- 165	0.20 (D)
10.10	-F	OH	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.20	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	153- 158	0.15 (D)
10.11	ļ.	OH O	Me N OtBu O	3.21	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₅	546 [M+H] ⁺	215- 219	0.60 (E)
10.12	-F	OH O	ON N-Me	3.22	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	179- 186	0.25 (E)

	10.13	-F	OH OH	N N Me	3.23	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	264- 267	0.65 (E)
	10.14	-F	O OH	-SO₂Me	3.24	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H]⁺	146- 155	0.70 (E)
Į.	10.15	-F	OH O	ON N-Me	3.27	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄	515 [M+H] ⁺	251	0.70 (E)
***************************************	10.16	- F	E C	H ₃ C, NO NMe	3.25	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₄	558 [M+H] ⁺	234	0.10 (E)
	10.17	-F	H O T	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	3.28	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄	503 [M+H] ⁺	203	0.60 (E)
	10.18	-F	OH O	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	3.31	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	251	n. b.
	10.19	-F	OH	-H	3.42	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃	387 [M-H] ⁻	130	0.60 (E)
	10.20	-F	OH OH	-SO₂Me	3.43	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S	467 [M+H] ⁺	139	0.55 (E)

			···		,	·		 	
10.2	21	-F	OH OH	N-N-N-Me	3.44	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	157	0.35 (E)
10.2	22	-F	OH OH	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂)-(CO)- NMe ₂	3.45	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₆ S	567 [M+H] ⁺	183	0.55 (E)
10.2	23	-F	O OH	-H	3.32	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃	389 [M+H] ⁺	237- 240	0.10 (D)
10.2	24	-F	OPOH	N N Me	3.33	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	259- 265	0.15 (D)
10.2	25	-F	OPOH	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.41	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	274- 278	0.15 (D)
10.2	6	-F	OPOH	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	3.36	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄	503 [M+H] ⁺	258- 264	0.20 (D)
10.2	7	-F	OPOH	O N-Me	3.34	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄	515 [M+H]⁺	279- 282	0.15 (D)
10.2	8	-F	OPOH	-SO₂Me	3.39	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S	467 [M+H] ⁺	260- 266	0.35 (F)
10.29	9	-F	OPOH	-N(COMe)- CH₃	3.37	C ₂₆ H ₂₂ FN ₃ O ₄	460 [M+H] ⁺	290- 294	0.30 (F)

·					,	T	,	·	<u></u>
10.3	80	-F	OHOH	-N(SO ₂ Me)- CH ₂ -(CO)- NMe ₂	3.35	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₆ S	567 [M+H] ⁺	238- 242	0.30 (F)
10.3	31	-F	OPOH	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.38	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	250- 255	0.35 (F)
10.3	32	-F	OHOH	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.40	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	184- 190	0.25 (F)
10.3	3	-F	O J	H ₃ C,NO NMe	3.48	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	572 [M-H] ⁻	170- 175	0.40 (C)
10.3	4	-F	OH O	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.26	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	180	0.60 (C)
10.3	5	-F	OYOH	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.49	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	196- 199	0.30 (C)
10.3	6	-F	OHO	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	3.50	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H]⁺	150	0.20 (C)
10.3	7	-F	O OH	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.51	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	206- 210	0.30 (A)

	10.38	-F	o OH	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	3.59	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	231- 236	0.60 (A)
	10.39	-F	OH O	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.57	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	218- 222	0.50 (A)
, a	10.40	-F	OH OH	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.58	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	215- 218	0.50 (A)
	10.41	-F	O OH	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.60	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	172- 177	0.15 (G)
	10.42	-F	O OH	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.61	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	230- 234	0.50 (A)
L,	10.43	-F	OPOH	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.62	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	170- 175	0.30 (E)
	10.44	-F	OPOH	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	3.63	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	142- 146	0.10 (G)
	10.45	-F	O OH	N N Me	3.64	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	262- 269	0.20 (E)

									
	10.46	-F	OH O	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	3.65	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	234- 236	0.30 (A)
	10.47	-F	O OH	-H	3.66	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	231- 233	0.20 (A)
	10.48	-F	OH	· KN	3.67	C ₂₉ H ₂₈ FN ₃ O ₃	486 [M+H] ⁺	205- 210	0.10 (E)
1	10.49	-F	OH	-CH ₂ -NEt ₂	3.68	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	488 [M+H] ⁺	145- 150	0.15 (E)
	10.50	-F	OH O	-CH ₂ -NH ₂	9.7	C ₂₅ H ₂₂ FN ₃ O ₃	430 [M-H]	280- 285	0.05 (H)
	10.51	-F	OH OH	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.70	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	273- 276	0.15 (E)
	10.52	-F	Орон	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.71	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	230- 235	0.05 (E)
	10.53	-CI	OH OH	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.73	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₃	490/492 [M+H] ⁺	255- 258	0.50 (A)

								· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	10.54	-CI	OH OH	N N N Me	3.74	C ₂₈ H ₂₃ CIN ₄ O ₃	499/501 [M+H] ⁺	296- 300	0.50 (A)
	10.55	-CI	OH OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.75	C ₂₇ H ₂₆ CIN ₃ O ₃	476/478 [M+H] ⁺	228- 230	0.50 (A)
	10.56	-F	O OH	N-Me	3.77	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₃	515 [M+H] ⁺	210- 215	0.40 (A)
1	10.57	-F	OPOH	N N N	3.78	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	240- 245	0.50 (A)
	10.58	- F	O OH	-CH ₂ -NMe- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.82	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	n.b.	0.30 (I)
	10.59	-F	OH	N-Me	3.79	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₃	515 [M+H] ⁺	275	0.35 (A)
	10.60	-F	OH O	N N	3.80	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	280	0.55 (A)
	10.61	-CI	OH	-KN)	3.83	C ₂₉ H ₂₈ CIN ₃ O ₃	502/504 [M+H] ⁺	260- 266	0.50 (A)

	10.62	-F	OH O	-CH ₂ -NMe- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.81	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	n.b.	0.05 (E)
	10.63	-F	HO	-H	3.84	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	110- 112	0.60 (K)
	10.64	-F	HOO	-CH ₂ -NH ₂	9.8	C ₂₅ H ₂₂ FN ₃ O ₃	432 [M+H] ⁺	260 <u>-</u> 263	0.60 (A)
1	10.65	-F	HO	-CH ₂ -NHMe	9.9	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	265- 270	0.60 (A)
	10.66	-F	HOPO	-CH ₂ -NMe ₂	3.87	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₄	462 [M+H] ⁺	250	0.10 (M)
*	10.67	-F	OH OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.88	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₄	462 [M+H] ⁺	247	0.15 (M)
	10.68	-Br	OH O	· K.N.	3.90	C ₂₉ H ₂₈ BrN ₃ O ₃	546/548 [M+H] ⁺	290- 293	0.30 (E)
	10.69	-Br	OH OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.91	C ₂₇ H ₂₆ BrN ₃ O ₃	520/522 [M+H] ⁺	243- 246	0.25 (E)

10.70	-Br	-CH ₂ -NEt ₂	3.92	C ₂₉ H ₃₀ BrN ₃ O ₃	548/550 [M+H] ⁺	252- 255	0.35 (E)	
-------	-----	------------------------------------	------	---	-------------------------------	-------------	-------------	--

- (A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1
- (B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 8:2
- 5 (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1
 - (D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2
 - (E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1
- (F): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 7:3
 - (G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1
- 10 (H): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1
 - (I): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:2
 - (K): Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1
 - (M): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1
- 15 Analog Beispiel 10.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-10b hergestellt:

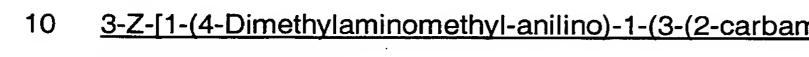
Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r - Wert*
10.71	-F	OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.93	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	150	0.20 (A)
10.72	-F	O OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.94	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	105- 109	0.30 (B)
10.73	-CI	OH OH	-CH ₂ -NMe ₂	3.95	C ₂₇ H ₂₆ CIN ₃ O ₃	476/478 [M+H] ⁺	230- 235	0.50 (C)

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

5 (C): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

Beispiel 11.0



3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

480 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxyethyl)-phenyl)methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 10.0), 350 mg TBTU, 150 mg HOBt und 420 ml Triethylamin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 620 mg N-

15 Hydroxysuccinimid-Ammoniumsalz zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Essigester und Wasser suspendiert, abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3)

mit Methylenchlorid/Ethanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 370 mg (78% der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

5 Fp. 222-225 °C

C₂₇H₂₇CIN₄O₂

Massenspektrum: $m/z = 475/477 [M+H]^{+}$

Analog Beispiel 11.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-11 hergestellt:





Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp.	R _f - Wert*
11.1	-CI	O_NHCH ₃	-CH ₂ -NMe ₂	10.0	C ₂₈ H ₂₉ CIN ₄ O ₂	489/491 [M+H] ⁺	223- 225	0.50 (A)

									· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	11.2	-F	NHCH ₃	-CH ₂ -NMe ₂	10.1 **	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	148- 150	0.40 (B)
	11.3	-F	NMe ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.2	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	98- 103	0.30 (C)
	11.4	-F	ONH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.3	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	223- 225	0.50 (A)
7.5	11.5	-F	ONHMe	-CH ₂ -NMe ₂	10.3 **	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H]⁺	210- 213	0.70 (A)
	11.6	-F	O_NMe ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.3	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	213- 215	0.80 (A)
	11.7	-F	NH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.2	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	443 [M-H]	115- 120	0.25 (C)
	11.8	-F	NHMe	-CH ₂ -NMe ₂	10.2 **	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	222- 225	0.25 (C)
	11.9	-F	O_NH ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.4	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	443 [M-H] ⁻	143- 146	0.40 (D)

11.10	-F	NMe ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.1 ***	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	198- 200	0.60 (B)
11.11	Į.	Me N N	-CH ₂ -NMe ₂	10.1 ****	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₂	542 [M+H] ⁺	175	0.60 (B)
11.12	-F	O_NH ₂	H ₃ C, NO NMe	10.5	C ₃₁ H ₃₃ FN ₆ O ₃	557 [M+H] ⁺	150- 156	0.40 (E)
11.13	-F	ONH ₂	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.6	C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O ₄ S	552 [M+H] ⁺	197- 199	0.50 (D)
11.14	-	O NMe ₂	-CH ₂ -NMe ₂	10.4	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	147- 152	0.35 (D)
11.15	-F	ONHMe	-CH ₂ -NMe ₂	10.4 **	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	208- 214	0.35 (D)
11.16	-F	ONHMe	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.6 **	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	566 [M+H]⁺	218- 222	0.70 (F)
11.17	-F	O_NMe ₂	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.6 ***	C ₃₀ H ₃₄ FN ₅ O ₄ S	580 [M+H] ⁺	199- 205	0.40 (C)



•	11.18	-F	ONHMe	H ₃ C, NO NMe	10.5 **	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	571 [M+H] ⁺	155- 160	0.20 (C)
	11.19	-F	O CH ₃	-N(Me)-(CO)- CH ₃	10.7 **	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₃	487 [M+H] ⁺	137- 145	0.50 (C)
2	11.20	-F	NHCH ₃	H ₃ C, NO NMe	10.8 **	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	585 [M+H] ⁺	211- 219	0.40 (C)
	11.21	-F	NHCH ₃	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.9 **	C ₃₀ H ₃₄ FN ₅ O ₄ S	578 [M-H]	192- 200	0.50 (C)
	11.22	-F	NHCH ₃	Me √N OtBu O	10.11	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H]⁺	180- 187	0.50 (C)
	11.23	-F	NHCH ₃	N N Me	10.13 **	C ₂₉ H ₂₆ FN ₅ O ₂	496 [M+H] ⁺	262- 266	0.40 (C)
	11.24	-F	NHCH ₃	-SO₂Me	10.14 **	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S	494 [M+H] ⁺	180- 188	0.60 (C)
	11.25	-F	NHCH ₃	O N-Me	10.12 **	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₃	542 [M+H] ⁺	226- 230	0.50 (C)





11.26	-F	NHMe	H ₃ C, N NMe	10.16 **	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	571 [M+H] ⁺	213	0.10 (G)
11.27	-F	NHMe	O_N_N-Me	10.15 **	C ₃₀ H ₃₀ FN ₅ O ₃	528 [M+H] ⁺	245	0.40 (G)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,01



- (B): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1
- (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1
- (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 6:1:0,1
- (E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1
- (F): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7:1:0,1
- (G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

10

- ** mit Methylammoniumchlorid als Basenäquivalent
- *** mit Dimethylammoniumchlorid als Basenäquivalent
- **** mit Piperidin-Hydrochlorid als Basenäquivalent



Beispiel 12.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen] 6-chlor-2-indolinon (Edukt 7.0) werden in 5 ml Methylenchlorid und 5 ml Pyridin gelöst und bei 0°C 20 μl Acetylchlorid zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Minuten bei 0°C und für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden weitere 20 μl Acetylchlorid zugegeben und der Ansatz für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in

Methylenchlorid aufgenommen mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wir zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird einrotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen.

5 Ausbeute: 51 mg (47% der Theorie),

RrWert: 0.30 (Kieselgel, Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

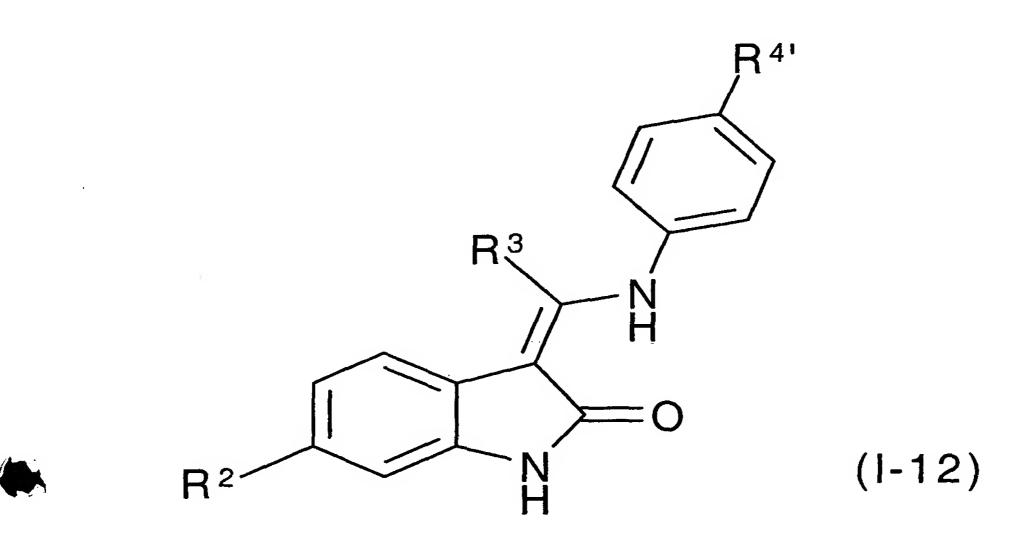
Fp. 219-220 °C

C₂₇H₂₇CIN₄O₂

Massenspektrum: m/z = 473/475 [M-H]

10

Analog Beispiel 12.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-12 hergestellt:



Bei- spiel	R ²	R³	R ⁴ '	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp.	R _f - Wert*
12.1	-CI	CH ₂ O	H ₃ C, N O NCH ₃	8.0	C ₃₂ H ₃₅ CIN ₆ O ₃	585/587 [M-H] ⁻	252- 255	0.25 (B)

	12.2	-CI	HON	-CH ₂ -NMe ₂	7.0	C ₃₂ H ₂₉ CIN ₄ O ₂	535/537 [M-H] ⁻	238 (Zer.)	0.45 (B)
	12.3	-CI	HZ O	H ₃ C, NOH ₃	8.0	C ₃₇ H ₃₇ CIN ₆ O ₃	647/649 [M-H]	282- 284	0.40 (B)
•	12.4	-F	O CH ₃	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H]	245- 250	0.40 (C)
	12.5	-F	O Et HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H] ⁻	212- 214	0.35 (D)
	12.6	· -F	O HN -	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₂ H ₂₉ FN₄O ₂	519 [M-H] ⁻	237- 240	0.40 (D)
	12.7	-F	O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	533 [M-H] ⁻	187- 190	0.30 (D)
	12.8	-F	CH₃ NH	-CH ₂ -NMe ₂	9.1	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H]	234- 237	0.30 (D)

									
	12.9	-F	O NH	-CH ₂ -NMe ₂	9.1	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	533 [M-H] ⁻	144- 150	0.45 (C)
	12.10	-F	O NH	-CH ₂ -NMe ₂	9.1	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	485 [M-H] ⁻	235- 237	0.25 (D)
	12.11	-F	O NH	-CH ₂ -NMe ₂	9.1	C ₃₄ H ₃₃ FN ₄ O ₂	547 [M-H] ⁻	217-220	0.30 (D)
	12.12	-F	CH ₃	-CH ₂ -NMe ₂	9.2	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	112- 120	0.25 (D)
2	12.13	-F	HN O	-CH ₂ -NMe ₂	9.2	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	586 [M+H] ⁺	176- 180	0.30 (D)
	12.14	-F	HNO	-CH ₂ -NMe ₂	9.2	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	535 [M+H] ⁺	80- 85	0.35 (D)
	12.15	-F	CH ₃	H ₃ C, NONCH ₃	9.3	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	569 [M-H]	230- 235	0.35 (D)

		,	·	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					
	12.16	-F	HN O	H ₃ C, N NCH ₃	9.3	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	583 [M-H] ⁻	205- 210	0.30 (D)
	12.17	-F	HNO	H ₃ C, N NCH ₃	9.3	C ₃₈ H ₃₉ FN ₆ O ₃	645 [M-H] ⁻	217- 220	0.35 (D)
.4	12.18	-F	O, HN	H ₃ C, NOH ₃	9.6	C ₃₄ H ₃₇ FN ₆ O ₃	597 [M+H] ⁺	209- 212	0.30 (D)
	12.19	-F	O HN	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₅ H ₃₉ FN ₆ O ₃	611 [M+H] ⁺	190- 193	0.30 (D)
	12.20	- F	D H	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₆ H ₃₆ FN ₇ O ₃	634 [M+H] ⁺	160- 163	0.30 (D)
	12.21	-F	E C	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₇ H ₄₃ FN ₆ O ₃	639 [M+H] ⁺	223- 227	0.30 (D)
	12.22	-F	O HN .	H ₃ C, NOH ₃	9.6	C ₃₆ H ₃₆ FN ₇ O ₃	634 [M+H] ⁺	170- 175	0.25 (D)

12.23	-F	O CH ₃ CH ₃	H ₃ C, NONCH ₃	9.6	C ₃₄ H ₃₉ FN ₆ O ₃	599 [M+H] ⁺	194- 196	0.20 (D)
12.24	-F	H ₃ C CH ₃	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₃	613 [M+H] ⁺	197- 200	0.70 (E)
12.25	-F	O, HN	H ₃ C, NOH ₃	9.6	C ₃₈ H ₄₅ FN ₆ O ₃	653 [M+H] ⁺	130- 135	0.75 (E)
12.26	-F	O OMe HN	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₄	601 [M+H] ⁺	155- 159	0.60 (E)
12.27	-F	MeO O HN	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₈ H ₃₉ FN ₆ O ₄	663 [M+H] ⁺	168- 172	0.35 (C)
12.28	-F	C(CH ₃) ₃ O HN	H ₃ C, NONCH ₃	9.6	C ₃₆ H ₄₃ FN ₆ O ₃	627 [M+H] ⁺	85- 90	0.35 (C)
12.29	-F	O ST HN	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₅ H ₃₅ FN ₆ O ₃ S	639 [M+H] ⁺	170- 175	0.25 (C)

12.30	-F	(CH ₃) ₃ C O	H ₃ C _N ONCH ₃	9.6	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₃	613 [M+H] ⁺	242- 245	0.30 (C)
12.31	-F	HN	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₅ H ₃₅ FN ₆ O ₄	623 [M+H] ⁺	155- 160	0.65 (F)
12.32	Ļ	O CH ₃	H ₃ C, NONCH ₃	9.6	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	571 [M+H] ⁺	190- 195	0.60 (F)
12.33	-F	O Et	H ₃ C, N NCH ₃	9.6	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	585 [M+H] ⁺	203- 209	0.65 (E)
12.34	-F	HN	H ₃ C, NOH ₃	9.6	C ₃₇ H ₃₇ FN ₆ O ₃ -	633 [M+H] ⁺	145- 150	0.60 (F)
12.35	-F	HN C	H ₃ C N NCH ₃	9.6	C ₃₈ H ₃₉ FN ₆ O ₃	647 [M+H] ⁺	148- 151	0.65 (F)
12.36	-F	O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₂	485 [M+H] ⁺	216- 220	0.35 (D)

	 	·						
12.37	-F	O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₂	499 [M+H] ⁺	214- 217	0.35 (D)
12.38	-F	O N N	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	522 [M+H] ⁺	205- 210	0.35 (D)
12.39	-F	O, HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₂	527 [M+H] ^{+~}	235- 237	0.35 (D)
12.40	-F	O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	520 [M-H] ⁻	135- 140	0.20 (D)
12.41	<u>-</u> F	O CH ₃ CH ₃	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	210- 215	0.20 (D)
12.42	-F	H ₃ C CH ₃	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₂	501 [M+H] ⁺	202- 206	0.25 (D)
12.43	-F	O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₂	541 [M+H] ⁺	198-	0.35 (D)

		,							
	12.44	-F	OMe	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₃	489 [M+H] ⁺	173- 177	0.35 (D)
	12.45	-F	MeO O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₃	549 [M-H] ⁻	202-	0.50 (C)
.	12.46	-F	C(CH ₃) ₃	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₂	513 [M-H] ⁻	203-	0.45 (C)
	12.47	-F	O ST HN	-CH₂-NMe₂	9.0	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	527 [M+H] ⁺	245- 250	0.35 (C)
	12.48	-F	(CH ₃) ₃ C O HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₂	501 [M+H] ⁺	248- 252	0.45 (C)
	12.49	-F	HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₃	511 [M+H] ⁺	216- 219	0.30 (C)
	12.50	-F	O N HN	-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	522 [M+H] ⁺	167- 170	0.20 (D)

^{*}Fließmittelgemische:

- (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,01
- (B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01
- (C): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1.
- (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1
- 5 (E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2
 - (F): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

alternativ wurden als Acylierungsmittel verwendet:

Benzoylchlorid, Propionylchlorid, Phenylacetylchlorid, Cyclopropancarbonylchlorid,

10 Cyclobutancarbonylchlorid, Pyridin-2-yl-carbonylchlorid, Pyridin-3-yl-carbonylchlorid, Pyridin-4-yl-carbonylchlorid, Cyclohexylcarbonylchlorid, Isobutyrylchlorid, 3
Methylbutyrylchlorid, Cyclohexylmethylcarbonylchlorid, Methoxyacetylchlorid, 2Methoxybenzoylchlorid, tert.-Butylacetylchlorid, Thiophen-2-carbonylchlorid, Pivaloyl-chlorid, 2-Furoyl-chlorid

15

Beispiel 13.0

3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-

20 <u>methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid</u>

200 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 10.1) werden in 40 ml Aceton gelöst und 250 ml

Methyliodid zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der ausgefallene Rückstand abgesaugt. Das Produkt wird bei 80°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (83% der Theorie),

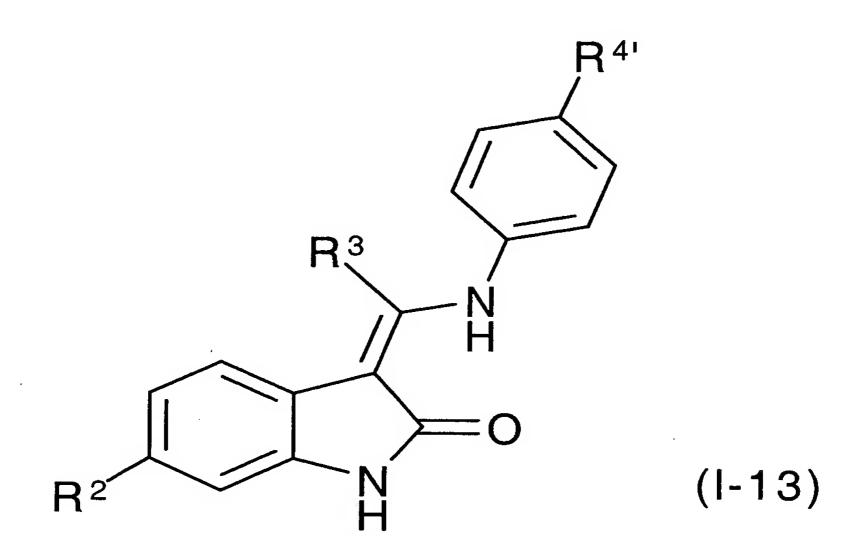
RrWert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

Fp. 210 °C

C₂₈H₂₉FN₃O₃I

Massenspektrum: $m/z = 474 [M+H]^+$

Analog Beispiel 13.0 wird folgende Verbindung der allgemeinen Formel I-13 hergestellt:



Bei- spiel	R ²	R³	R ⁴ '	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
 13.1	-F	O OH	Me / Me / Me	10.3	C ₂₈ H ₂₉ FN ₃ O ₃ I	474 [M+H] ⁺	150	0.50 (A)

^{*}Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

10 <u>Beispiel 14.0</u>

3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid 170 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 10.50) werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und 390 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin-nitrat und 330 ml Diethylisopropylamin zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel eingeengt, Wasser zugegeben und der ausgefallene Rückstand abgesaugt. Das Produkt wird bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (81% der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 5:1:0,1)

Fp. 290 °C

10 C₂₆H₂₄FN₅O₃

Massenspektrum: $m/z = 474 [M+H]^+$

Analog Beispiel 14.0 wird folgende Verbindung der allgemeinen Formel I-14 hergestellt:

15

Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴ '	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp.	R _f -
14.1	-F	OYOH	H N N NH ₂ HN	10.64	C ₂₆ H ₂₄ FN ₅ O ₃	474 [M+H] ⁺	305	0.70 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1



Beispiel 15

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

10 Zusammensetzung:

Wirkstoff 75,0 mg

Mannitol 50,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

15



Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

20

Beispiel 16

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

25

Zusammensetzung:

Wirkstoff

35,0 mg

Mannitol

100,0 mg

Wasser für Injektionszwecke

ad 2,0 ml

5

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

10 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 17

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

15

20

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg

(5) Magnesiumstearat 2,0 mg

215,0 mg

25 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

30

Beispiel 18

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5 (1) Wirkstoff 350,0 mg

(2) Milchzucker 136,0 mg

(3) Maisstärke 80,0 mg

(4) Polyvinylpyrrolidon 30,0 mg

(5) Magnesiumstearat 4,0 mg

10 600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

15 Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 19

20 Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff 50,0 mg

25 (2) Maisstärke getrocknet 58,0 mg

(3) Milchzucker pulverisiert 50,0 mg

(4) Magnesiumstearat 2.0 mg

160,0 mg

30 Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 20

5

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10 (1) Wirkstoff 350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet 46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert 30,0 mg
(4) Magnesiumstearat 4,0 mg
430,0 mg

15

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
- Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 21

25 Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	100,0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
30	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
	Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
		2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte

5 Suppositorienformen ausgegossen.

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

10

- (1) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (2) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (4) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (5) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (6) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (7) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (8) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (9) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen], 6-chlor-2-indolinon
- (10) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino) anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (11) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (14) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (15) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (16) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (17) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (18) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (19) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (20) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (22) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (23) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (25) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (26) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (27) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (28) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (29) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (30) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (31) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (32) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (34) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (35) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (36) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (37) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (38) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (39) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (40) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (41) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (42) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (43) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (44) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (45) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (46) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (47) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (48) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (49) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (50) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (51) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (52) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (53) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (54) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (55) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (56) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (57) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (58) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-30 phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (59) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

15

25

- (60) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (62) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (64) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (65) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (66) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (67) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (68) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (69) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (70) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (71) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (73) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (74) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

20

- (75) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (76) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (77) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (78) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (79) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (81) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (82) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (83) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (84) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (85) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (86) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (87) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (88) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (89) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (90) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

15

20

- (91) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (92) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (93) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (94) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (95) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (96) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (97) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (98) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (99) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (100) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (101) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (104) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (105) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

20

- (106) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (107) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (108) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (109) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (110) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (111) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (112) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (113) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (114) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (115) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (116) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (117) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (118) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (119) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (120) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (121) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (122) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (123) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (124) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (125) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (126) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (127) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (128) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (129) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 20 (131) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (132) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (133) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (134) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (135) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 30 (136) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (137) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

- (138) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (139) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 5 (140) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (141) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (142) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (143) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (144) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 15 (145) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

- (146) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (147) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (148) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (149) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 25 (150) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (151) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (152) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (153) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

- (154) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (155) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 5 (156) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (157) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (158) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4 (2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (159) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (160) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 15 (161) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (162) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (163) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (164) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (165) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (166) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (167) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 30 (168) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (169) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

20

- (170) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (171) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 5 (172) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (174) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (176) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 15 (177) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (178) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (179) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (180) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (181) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 25 (182) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (183) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (184) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (185) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

20

- (186) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (187) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 5 (188) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (189) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (190) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (191) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (192) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 15 (193) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (194) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (195) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (196) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (197) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (198) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (199) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 30 (200) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (201) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

15

- (202) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (203) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 5 (204) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (205) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (206) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (207) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (208) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (209) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (210) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 20 (211) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (212) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (213) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (214) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (215) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (216) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (217) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (218) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (219) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (220) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (221) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (222) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (223) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (224) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (225) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (226) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (227) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]=6-brom-2-indolinon
 - (228) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (229) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 25 (230) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

In den obigen Tabellen bedeuten

30 Me Methyl,

10

20

Et Ethyl,

Pr Propyl,

nPr n-Propyl,

iPr Isopropyl,

nBu n-Butyl,

tBu tert.-Butyl und

Bn Benzyl.

<u>Patentansprüche</u>

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

$$R^3$$
 R^4
 R^5
 R^2
 R^1
 R^1
 R^3
 R^4
 R^5
 R^5

5

in der

10 X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

15

R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder lod-atom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

20

25

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-4} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-2} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-2} -Alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-2} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonyl)-amino- C_{3-3}

durch eine Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, (C_{1-3} -Alkyl-amino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-gruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁴ eine Phenylgruppe oder eine

5

10

15

20

25

30

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, *N*-[ω-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C₃₋₄-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkoxycarbonyl)-C₁₋₄-alkylamino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-(C_{1-3} -alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, { ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]-(C_{2-3} -alkyl)}-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C_{1-3} -Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

5

durch eine Gruppe der Formel

$$-N$$
 R^8 R^7

in der



 R^7 eine C_{1-2} -Alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonyl-gruppe und

 R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, ω -[Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-, ω -[Mono-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-gruppe, oder

15

eine endständig durch eine Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, Piperazin -1-yl- oder 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte $(C_{1-3}$ -Alkyl)-carbonyl-, $(C_{4-6}$ -Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl- $(C_{1-3}$ -alkyl)-gruppe bedeuten,



monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest R⁴ enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat,

R⁵ ein Wasserstoffatom und

30

25

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

5

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in vivo in eine Imino- oder Aminogruppe überführbaren Gruppe,

d d

10

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R³ eine

20

durch eine C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

*

25

durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Pyridin

4-yl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-gruppe,

durch eine Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-gruppe,

substituierte Phenylgruppe ist.

10

- 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- X, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind und
- 15 R^3 eine durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-gruppe substituierte Phenylgruppe ist.
- Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1
 bis 3, in der
 - X, R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie in einem der Ansprüch 1 bis 3 definiert sind und

R² ein Fluor- oder Chlor-atom ist.

25

- 5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
- 30 (a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (b) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (c) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (g) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
 - (h) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (j) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-20 6-fluor-2-indolinon
 - (k) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (I) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
 - (m) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30
 (n) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (o) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
 - (p) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- 40 (q) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

sowie deren Salze.

- 6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.
- 7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 6, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, oder eines physiologisch verträglichen Salzes nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.
- 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 20 10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
- a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$R^6$$
 R^2
 R^3
 R^3
 R^4
 R^4
 R^4
 R^4
 R^4
 R^4
 R^4
 R^4
 R^4

in der die Reste Z¹ und R³ gegebenenfalls die Positionen tauschen können,

X, R², R³ und R⁶ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

R¹¹ die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R¹ auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

und Z¹ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

14

5

in der

R⁴ und R⁵ wie eingangs erwähnt definiert sind, umgesetzt wird und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase,

15

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R³ eine durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

20



eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$R^{6}$$
 R^{2}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}

in der

 R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

R¹¹ die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R¹¹ auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z³ eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxy-gruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel

$$\mathbb{R}^{3^{i}}$$
 (X),

in der

5

15

20

 R^{3} eine Amino-, (C_{1-3} -Alkylamino)-, Di-(C_{1-3} -alkylamino)- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet, umgesetzt wird,

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- gruppe substituierte Phenyl- oder Naphthyl-gruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$R^{3}$$
 A
 A
 R^{4}
 R^{5}
 R^{6}
 R^{1}
 (XI) ,

in der

5

25

R², R⁴, R⁵, R⁶ und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

 R^{1} die für R^{1} eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R^{1} auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, A eine C_{2-3} -Alkenylgruppe und

 $R^{3'}$ eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, (C_{1-3} -Alkylamino)- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-gruppe darstellt, hydriert wird

- und anschließend gegebenenfalls verwendete Schutzgruppen für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben abgespalten wird,
- und anschließend gegebenenfalls eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder
 - eine Amino- oder Alkylaminogruppe mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylamino-verbindung übergeführt wird, oder
- 20 eine Dialkylaminogruppe mittels Alkylierung in eine entsprechende Trialkylammoniumverbindung übergeführt wird
- eine Amino- oder Alkylamino-gruppe mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonyl-verbindung übergeführt wird, oder
 - eine Carboxygruppe mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonyl-verbindung übergeführt wird, oder
- eine Nitrogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder

10

eine Cyanogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt wird, oder

eine Arylalkyloxygruppe mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird, oder

eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-amino-gruppe substituierte Phenylgruppe mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird.

Zusammenfassung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der allgemeinen Formel

$$R^3$$
 R^4
 R^5
 R^2
 R^3
 R^4
 R^5
 R^5
 R^1 (I),

10 in der

15

R₁ bis R₆ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.